

İNVAZİF ASPERGİLOZ KUŞKULU HASTALARDA GALAKTOMANNAN ANTİJEN TESTİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Sema KEÇELİ ÖZCAN *, Birsen MUTLU **, Süleyman AKSOY **,
Abdullah HACIHANEFİOĞLU ***

* Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KOCAELİ

** Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, KOCAELİ

*** Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, KOCAELİ

ÖZET

Bu çalışmada, olası veya şüpheli invazif aspergilloz (İA)'lu hastalarda galaktomannan (GM) antijen testinin hastanemizdeki sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Hastanemiz Hematoloji-Onkoloji kliniklerinde takip edilen nötropenik ateşli hastaların serum örneğinde GM antijeni ELİSA yöntemi ile incelenmiş ve sonuçlar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. EORTC/MSG tanımlarına göre hastalar; kanıtlanmış, olası ve şüpheli invazif fungal enfeksiyonu (İFİ) olanlar şeklinde gruplandırılmıştır.

Toplam 48 nötropenik ateşli hastadan alınan 181 serum örneğindeki GM antijeni sonuçları değerlendirilmiştir. Ardışık alınan 169 serum örneğinin 31'inde (% 18.3) GM pozitif saptanmıştır. Tek serum örneği alınan 12 hastada ise GM negatif bulunmuştur. Olgular içerisinde kanıtlanmış İFİ olgusu saptanmamıştır. Şüpheli akciğer lezyonu olan 12 hastanın 10'unda aynı zamanda GM pozitifliği saptanmış ve olası İFİ, diğer iki hastada ise GM negatif saptanmış ve şüpheli İFİ olgusu olarak kabul edilmiştir.

GM testi ile daha sağlıklı sonuçlar elde edebilmek için olguların IA açısından histopatolojik ve kültür ile kanıtlanmasının sağlanması ve yalancı pozitifliklere neden olacak etkenlerin gözönünde tutulması gerektiği kanısına varılmıştır.

Anahtar sözcükler: ELİSA, febril nötropeni, invazif aspergilloz, galaktomannan testi

SUMMARY

Evaluation of the Results of Galactomannan Antigen Test of Invasive Aspergillosis Suspected Patients

In this study, the evaluation of galactomannan (GM) antigen test results of patients with probable or possible invasive aspergillosis (IA) in our hospital was aimed. GM antigen was determined by ELISA method in serum samples of febrile neutropenic patients followed in Hematology-Oncology Units of our hospital and the results were evaluated retrospectively. The patients were grouped as proven, probable and possible invasive fungal infections (IFI) according to EORTC/MSG definition criteria.

The results of GM tests in 181 serum samples of totally 48 febrile neutropenic patients were analysed. GM antigen was positive in 31 of 169 consecutive serum samples taken. GM antigen was found as negative in 12 patients whom serum samples were taken once. Proven IFI case could not be determined among all cases. In ten of 12 patients with suspected lung lesions, GM was also positive and these patients were considered as probable IFI, in other two patients GM was negative and these were considered as possible IFI patients.

In order to get more accurate results with GM test, the diagnosis of IA should be confirmed by histopathologic and microbiologic investigation and the factors causing false positivity of the test should also be considered.

Keywords: ELISA, febrile neutropenia, galactomannan test, invasive aspergillosis

GİRİŞ

İnvazif aspergilloz (İA), özellikle hemato-

lojik maliniteli nötropenik ateşli hastalarda ölümcül olabilmektedir. Bu hastalarda, IA'un erken tanısı, yaşam sürelerinin uzatılması açısı-

İletişim adresi: : Sema Keçeli Özcan. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KOCAELİ

Tel.: (0262) 303 75 41

e-posta: keceliozcan@yahoo.com

Alındığı tarih: 14.06.2010, revizyon kabulü: 27.08.2010

sından önem kazanmaktadır. Bununla birlikte, İA'a özgü klinik semptomların ve radyolojik belirtilerin çoğunlukla saptanamaması nedeniyle erken klinik ve radyolojik tanı yapılabilmesi mümkün olmamaktadır⁽¹⁷⁾.

Son yıllarda, İA erken serolojik tanısında en yararlı testlerden biri olarak kabul edilen galaktomannan enzim immunoassay (Platelia™ *Aspergillus* EIA, Biorad, France) ticari olarak kullanıma sunulmuş, ülkemizde de sınırlı sayıda merkezde rutin olarak çalışılmaya başlanmıştır. Bu testin bildirilen duyarlılık ve özgüllük oranları hasta popülasyonu, tanıda kullanılan yöntemler ve İA tanımlaması için kullanılan kriterlere göre % 30-100 oranında değişebilmektedir^(7,11,12,18). Nötropenik ateşi olan ve akciğer tomografisinde şüpheli infiltratı bulunan hastalarda, bu duruma neden olabilecek *Aspergillus* enfeksiyonu veya diğer patojenlerin ayırımında galaktomannan (GM) testinin nasıl bir yarar sağladığını değerlendiren birçok çalışma bulunmaktadır^(4,8,10,17). Bu çalışmada, hastanemizde takip edilen nötropenik ateş gelişen ve İA şüphesi olan hastalarda GM antijen test sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hasta grubu

Çalışmaya Hematoloji-Onkoloji Kliniği'nde nötropenik ateş tanısı ile Ocak-Aralık 2008 tarihleri arasında takip edilen hastalar alınmıştır. Hastalar en az üç gün antibiyotik tedavisine yanıt vermemiş ve invazif fungal enfeksiyon (İFİ) şüphesi olan hastalardır. Bu hastaların galaktomannan test sonuçları ve diğer klinik veriler retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastanemizde Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği'nin⁽⁵⁾ ve febril nötropeni derneğinin hazırlamış olduğu rehberlere göre hastalarımızın tümünde piperasillin/tazobaktam kullanımı bulunmakta idi.

Hastalar Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Organizasyonu-Mikoz çalışma Grubu (EORTC-MSG) tarafından oluşturulan konsensusa göre gruplandırılmışlardır⁽³⁾. Bu konsensusa göre, host (konak) faktörleri arasında kök hücre alıcıları, on gün ya da daha uzun süre

nötropeni <500/mm³, üç haftadan fazla 0.3 mg/kg üstü prednizon kullanımı, son 90 günde T hücre baskılayıcılarının kullanımı yer almaktadır. Hastalarımızın tümü nötropenik ateşli hastalar olduğundan konak faktörünü içerdiği kabul edilmiştir. Klinik faktörler arasında ise akciğer fungal hastalığın tomografideki üç göstergesinden (halo belirtisi olsun veya olmasın yoğun, sınırları belirgin lezyon(lar), hava-hilal belirtisi, kavitasyon) birinin varlığı; trakeobronşit, sinonazal enfeksiyon, santral sinir sistemi enfeksiyonu, yaygın kandidiyaz yer almaktadır. Buna göre şüpheli akciğer lezyonu olan hastaların klinik faktörü içerdiği kabul edilmiştir.

Mikolojik kriterin varlığını kanıtlayan testler direkt testler ve indirekt testler olarak ikiye ayrılmaktadır. Direkt testler sitoloji, direkt mikroskopi ve kültürü kapsar. Balgamda, bronkoalveolar lavaj sıvısında, bronş fırçalama örneğinde veya sinüs aspiratında septalı hiflerin gösterilmesi ve kültürde *Aspergillus* üretilmesi gereklidir. İndirekt testlerde ise galaktomannan veya beta-D-glukan testinin pozitifliği kriter olarak kabul edilmektedir⁽³⁾. Bu nedenle, kültürde üremesi olmayan veya direkt mikroskopi ile küf mantarı varlığı kanıtlanamayan hastaların, GM antijeni pozitif olmaları halinde mikolojik kriterle sahip oldukları varsayılmıştır.

Dokuda histopatolojik, sitopatolojik veya direkt mikroskobik inceleme ile iğne aspirasyonunda veya biyopsi örneğinde hif oluşumuna eşlik eden doku hasarının bulunması veya normalde steril olan, ancak klinik veya radyolojik olarak enfeksiyon ile uyumlu anormal bir bölgeden alınan kültürden küf üretilmesi kanıtlanmış İFİ olarak kabul edilmektedir. Konak faktörü, klinik faktör ve ayrıca doku faktörü içermeyen mikolojik faktör olası İFİ tanımlamasında yer almaktadır⁽³⁾. Buna göre şüpheli akciğer lezyonu olup GM pozitif olan hastalar olası İA kabul edilmişlerdir. Şüpheli İA tanımında ise konak faktörüne eşlik eden ya klinik faktör ya da mikolojik faktör vardır. Buna göre akciğer lezyonu olmayıp ve sadece GM pozitifliği saptanan hastalar şüpheli İFİ (grup 1) ve akciğer lezyonu olup GM antijeni negatif hastalar şüpheli İA (grup 2) olarak kabul edilmiştir.

Galaktomannan antijeni saptama

Hastalardan üç gün ara ile alınan 169 ardışık (en az haftada iki kez) ve 12 tek serum örneğinde Sandwich-ELISA yöntemi ile (Platelia™ Aspergillus, Bio-Rad, France) çalışılmıştır. Ardışık örneklerde indeks değeri 0.5'in üzerinde, tek serum örneğinde ise 0.7'nin üzeri olduğunda GM pozitif olarak kabul edilmiştir⁽¹⁵⁾. Test haftada bir kez çalışılmıştır.

Mikolojik inceleme

İfî etkeninin araştırılması amacı ile bazı hastalardan alınan iğne aspirasyon veya doku örnekleri patolojik inceleme için gönderilerek hif oluşumu araştırılmıştır. Hastaların balgam veya bronkoalveolar lavaj örneklerinde hif yapılarının incelenmesi amacı ile % 15'lik KOH solüsyonu ile direkt mikroskopik inceleme yapılmıştır. Ayrıca, bu klinik örnekler konvansiyonel yöntemlerle mantar kültürü için Sabouraud dekstroza agar ekilmiştir. Agar plaklar 26°C ve 37°C'de inkübe edilerek üç-dört hafta süre ile kültürde üreme gözlenmiştir.

Görüntüleme

Tüm hastaların akciğerleri yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi (YRAT), karın bölgeleri ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi ile görüntülenmiştir. Görüntülemelerde, *Mycobacterium*, *Legionella* ve *Nocardia* infeksiyonlarının olmadığı durumlarda akciğerde sınırları belirgin lezyonlar, halo belirtisi, hava-hilal (air-crescent) görüntüsü, kavitasyon gibi bulgular İA açısından şüpheli kabul edilmiştir⁽¹⁷⁾. Yaygın kandidiyaz tanısını ekarte edebilmek için hastaların karın bölgeleri muhtemel dalak veya karaciğer lezyonları açısından ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi ile görüntülenmiştir⁽³⁾.

BULGULAR

Bu çalışmamızda toplam 48 hastaya ait 169 ardışık ve 12 tek serum örneğinde GM testi sonuçları retrospektif olarak taranmıştır. Hastalara ait demografik veriler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Toplam 22 (% 46) hastada GM antijen pozitifliği, 26 hastada ise (% 54) GM negatifliği

Tablo 1. Hastalara ait demografik özellikler (n).

Hasta sayısı	48
Yaş (ort.)	45 (29-75)
Cins (K/E)	27/21
Altta yatan hastalıklar	
Akut myeloblastik lösemi	30
Akut lenfositik lösemi	6
NonHodgkin lenfoma ve Hodgkin lenfoma	6
Kronik lenfositik lösemi ve kronik myeloblastik lösemi	2
Pansitopeni ve aplastik anemi	3
Solid organ kansinomu	1

saptanmıştır. Ardışık alınan 169 serum örneğinin 31'inde (% 18) ve ardışık serum örnekleri alınan 36 hastanın 22'sinde (% 61) GM antijeni pozitif saptanmıştır. Oniki hastada ise tek serum örneği çalışılmış ve tamamında GM negatif saptanmıştır. GM antijeni pozitif 22 hastanın yedisinde (% 32) en az iki ardışık serum örneğinde yükselen GM antijen titreleri belirlenmiştir.

Toplam 29 hastaya nötropenik ateş ataklarının 5.-14. günleri arasında değişen günlerde ampirik antifungal tedavi başlanmıştır. GM pozitif olan 15 hasta antifungal tedavi almıştır; bunların dokuzunda (% 60) tedaviye yanıt alınmış ve GM titresinde düşme gözlenmiş, altısında ise tedaviye yanıt alınamamıştır. Total mortalite oranı % 33; GM antijeni negatif ve pozitif olanlarda sırasıyla % 31 ve % 36 olarak bulunmuştur. Hastaların prognoz, tedavi ve görüntüleme bulgularının GM test sonuçları ile ilişkisi Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. İA kuşkulu hastaların GM testinin sonuçlarına göre antifungal tedavi, prognoz ve görüntüleme bulguları.

	GM antijen (+) n= 22	GM antijen (-) n=26
Antifungal tedavi		
var	15*	14
yok	7**	12
Prognoz		
eksitus	8	8
sağ kalım	14	18
Görüntüleme		
(+)**	10	2
(-)	12	24

*: Dokuz hastada GM titresinde düşme

** : Yedi hastada GM tek titre

***: YRAT incelemesinde fungal infeksiyonu şüphelendiren lezyonlar bulunması.

Toplam 48 hasta içerisinde 10 hasta (% 21) olası İA, 14 hasta ise şüpheli İA (% 29) olarak

saptanmıştır. Şüpheli İA (akciğer lezyonu yok, GM pozitif; grup 1)'de 12 hasta (% 25) ve yine şüpheli İA (akciğer lezyonu var, GM negatif; grup 2)'de 2 hasta (% 4) saptanmıştır. Grup 1'de 3 ve grup 2'de 2 olmak üzere 14 şüpheli İA hastada 5 (% 36) ölüm saptanmıştır. Olası İA olgularının ise 5'i kaybedilmiştir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, hastanemizde son bir yıldır çalışılmaya başlanan GM testinin bir değerlendirilmesi yapılmıştır. Testin henüz yeni rutin uygulamaya girmesi nedeni ile klinik tanıya yardımcılığını belirlemede ilk aşamada zorluklar yaşanmıştır. Bilindiği gibi, GM testinin haftada iki kez çalışılması önerilmektedir⁽¹⁷⁾. Çalışmamızda, bazı hastaların ardışık alınan serum örneklerinin bulunmasına rağmen, GM testi haftada bir kez çalışılabilmiştir. Son yıllarda, GM testi konusunda deneyimler arttıkça, özellikle nötropenik ateşli hasta grubunda, yüksek GM indeks değeri (indeks=1.5) yerine, düşük indeks değerinin (indeks=0.5) pozitif kabul edilmesi önerilmektedir^(9,17). Bu nedenle, bu çalışmada ardışık serum örneklerinde düşük indeks değerine göre sonuçlar değerlendirilmiştir. İndeks değerinin 0.5 alındığı bir çalışmada, nötrofil değeri <100/mm³ olan 11 hastada % 61 ve nötrofil değeri > 100/mm³ olan 15 hastada ise % 18.5 oranında GM pozitifliği saptanmıştır⁽²⁾. Çalışmamızda, sonuçları değerlendirilen hastaların uzun süre nötropenik <500/mm³ olmaları GM değerlerinin yüksek oranını açıklamaktadır.

Uzun süreli nötropenide olan 70 İA'lı hastalarda yapılan bir çalışmada, GM indeks değerlerinin yüksekliği ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmış ve GM indeks değerleri normale dönen hastaların genel durumlarında iyileşme olduğu gösterilmiştir⁽¹⁴⁾. Bu sonuçlara benzer olarak, çalışmamızda, GM pozitif olan hastalarda mortalite oranı daha fazla bulunmuştur.

Test sonuçlarında yalancı pozitifliklere yol açacak etkenler bilinmektedir⁽¹⁹⁾. Bu etkenlerden biri de piperasilin/tazobaktam kullanımıdır. Hastalarımızın tamamında, piperasilin/tazo-

baktam kullanımının olması ve indeks değerinin düşük alınması, bu yüksek yalancı pozitifliği açıklamaktadır. Uzun nötropenisi olan veya transplantasyon yapılmış hastalarda İA tanısı için GM testinin değerinin araştırıldığı bir çalışmada da; duyarlılık % 89.9, yalancı pozitiflik oranı ise % 14 bulunmuş, *Aspergillus* dışı mantarların da göz önünde bulundurulması gerektiği vurgulanmıştır⁽¹³⁾. Yalancı negatif sonuçların hastalığı kanıtlanmış olanların % 8-10'unda görüldüğü ve bunun sebebinin bilinmediği, bazı *Aspergillus* türlerinde GM üretim yeteneğinin farklı düzeyde olması ile ilgili olabileceği ileri sürülmüştür⁽⁶⁾. Ayrıca antifungal tedaviye erken başlamanın da yalancı negatifliğe yol açtığı görüşü bulunmaktadır⁽²⁰⁾.

Sonuçlarımız, olası İA olarak kabul edilen hastalarda GM pozitifliğinin radyolojik olarak şüpheli lezyonlarla uyumlu olduğunu göstermiştir (Tablo 2). Radyolojik bulguların varlığı ile GM pozitifliğini karşılaştıran bir çalışmada, GM pozitifliğinin radyolojik bulgularla oldukça uyumlu olduğu kanıtlanmıştır⁽¹⁶⁾. Bu nedenle, radyolojik bulguları belirmeden önceki pozitifliğin, İA tanısında yardımcı olabileceği düşünülebilir.

Çalışma grubumuzun nötropenik ateşli hastalar olması ve invazif yöntemler sırasında muhtemel kanama riski bulunması nedeni ile bu hastalardan bronkoalveolar lavaj örnekleri ve biyopsi örneklerinin alımı kısıtlı idi. Bu faktörler nedeniyle, 2008'de yenilenen EORTC tanımlamalarına göre kültür veya histopatolojik inceleme ile kanıtlanmış İA olgusu saptanamadı. GM testi sonuçlarının daha sağlıklı değerlendirebilmesi için, kanıtlanmış olgu sayısının artırılması gerektiği kanısına varılmıştır. Bununla birlikte, İA olduğu kanıtlanmış olgularda, GM test sonuçlarının negatif olabileceği de akılda tutulmalıdır. Ayrıca, EORTC tanımlamaları günlük tıp pratiğine her zaman uygulanamayabilir. Özellikle nötropenik olmayan hastalarda *Aspergillus*'un farklı klinik tabloları olabileceği unutulmalıdır⁽¹⁾.

Ardışık alınan serum örneklerinde GM düzeylerinin takibi antifungal tedavi izleminde yararlıdır. Test sonuçlarının laboratuvar ve klinisyen işbirliği içinde değerlendirilmesi bu açıdan çok önemlidir. GM test sonuçları klinik

verilerle uyumlu olduğunda, İA tanısında oldukça yardımcıdır.

KAYNAKLAR

1. Akan H: Funfal infeksiyonlarda EORTC tanımları, ANKEM Derg 2009;23(Ek 2):130-4.
2. Cordonnier C, Botterel F, Ben Amor R et al: Correlation between galactomannan antigen levels in serum and neutrophil counts in haematological patients with invasive aspergillosis, Clin Microbiol Infect 2009;15(1):81-6.
3. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP et al, European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group, National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group: Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organisation for Research and Treatment of Cancer / Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group, Clin Infect Dis 2008;46(12): 1813-21.
4. Herbrecht R, Letscher-Bru V, Oprea C et al: Aspergillus galactomannan detection in the diagnosis of invasive aspergillosis in cancer patients, J Clin Oncol 2002;20(7):1898-906.
5. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP et al: 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer, Clin Infect Dis 2002;34(6):730-51.
6. Kantarcıoğlu SA, Yücel A: Aspergillus cinsi mantarlar ve invaziv aspergilloz: mikoloji, patogenezi, laboratuvar tanımı, antifungallere direnç ve duyarlılık deneyleri, Cerrahpaşa Tıp Derg 2003;34(3):140-57.
7. Kawazu M, Kanda Y, Nannya Y et al: Prospective comparison of the diagnostic potential of real-time PCR, double-sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for galactomannan and a (1-3)-beta-D-glucan test in weekly screening for invasive aspergillosis in patients with hematological disorders, J Clin Microbiol 2004;42(6):2733-41.
8. Lombardi G, Farina C, Andreoni S et al: Multicenter evaluation of an enzyme immunoassay (Platelia Aspergillus) for the detection of Aspergillus antigen in serum, Mycopathologia 2002;155(3):129-33.
9. Maertens J, Theunissen K, Verbeken E et al: Prospective clinical evaluation of lower cut-offs for galactomannan detection in adult neutropenic cancer patients and haematological stem cell transplant recipients, Br J Haematol 2004;126(6): 852-60.
10. Maertens J, Theunissen K, Verhoef G et al: Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study, Clin Infect Dis 2005;41(9):1242-50.
11. Maertens J, Van Eldere J, Verhaegen J, Verbeken E, Verschakelen J, Boogaerts M: Use of circulating galactomannan screening for early diagnosis of invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients, J Infect Dis 2002;186(9):1297-306.
12. Maertens J, Verhaegen J, Demuyndt H et al: Autopsy-controlled prospective evaluation of serial screening for circulating galactomannan by a sandwich enzyme linked immunosorbent assay for hematological patients at risk for invasive aspergillosis, J Clin Microbiol 1999;37(10):3223-8.
13. Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K, Van Eldere J, Boogaerts M: Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation, Blood 2001;97(6):1604-10.
14. Marr KA, Balajee SA, Mc Laughlin L, Tabouret M, Bentsen C, Walsh TJ: Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis: variables that affect performance, J Infect Dis 2004;190(3):641-9.
15. Metan G, Ağkuş C, Buldu H, Koc AN: The interaction between piperacillin/tazobactam and assays for Aspergillus galactomannan and 1,3-beta-D-glucan in patients without risk factors for invasive fungal infections, Infection 2010;38(3):217-21.
16. Pazos C, Pontón J, Del Palacio A: Contribution of (1-3)-beta-D-glucan chromogenic assay to diagnosis and therapeutic monitoring of invasive aspergillosis in neutropenic adult patients: a comparison with serial screening for circulating galactomannan, J Clin Microbiol 2005;43(1):299-305.
17. Penack O, Rempf P, Graf B, Blau IW, Thiel E: Aspergillus galactomannan testing in patients with long-term neutropenia: implications for clinical management, Ann Oncol 2008;19(5):984-9.
18. Sulahian A, Boutboul F, Ribound P, Lebnanc T, Lacroix C, Derouin F: Value of antigen detection using an enzyme immunoassay in the diagnosis and prediction of invasive aspergillosis in two adult and pediatric hematology units during a 4-year prospective study, Cancer 2001;91(2):311-8.
19. Sulahian A, Touratier S, Ribaud P: False positive test for Aspergillus antigenemia related to concomitant administration of piperacillin and tazobactam, N Engl J Med 2003;349(24):2366-7.
20. Wheat LJ: Rapid diagnosis of invasive aspergillosis by antigen detection, Transplant Infect Dis 2003;5(4):158-66.